

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1901

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le lundi 8 juillet 1901, à 1 heure

PAR

Ludovic VALATX

Ancien externe des hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU TRAITEMENT DU CANCER

Par la Quinine

Président M. LANDOUZY, *Professeur.*

Juges : MM. { RÉMY, *Agrégé.*
TEISSIER, *Agrégé.*
DUPRÉ, *Agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET

PARIS. — 36, Rue Serpente. — PARIS

(EN FACE LA FACULTÉ DE MÉDECINE)

1901

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1901

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le lundi 8 juillet 1901, à 1 heure

PAR

Ludovic VALATX

Ancien externe des hôpitaux de Paris

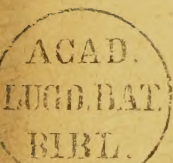
CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU TRAITEMENT DU CANCER

Par la Quinine

Président M. LANDOUZY, *Professeur.*

Juges MM. { RÉMY, *Agrégé.*
 TEISSIER, *Agrégé.*
 DUPRÉ, *Agrégé.*



Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

LIBRAIRIE MEDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET

PARIS. — 36, Rue Serpente. — PARIS

(EN FACE LA FACULTE DE MEDECINE)

1901

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen

Professeurs

Anatomie

Physiologie

Physique médicale

Chimie organique et chimie minérale

Histoire naturelle médicale

Pathologie et thérapeutique générales

Pathologie médicale

Pathologie chirurgicale

Anatomie pathologique

Histologie

Opérations et appareils

Pharmacologie et matière médicale

Thérapeutique

Hygiène

Médecine légale

Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie comparée et expérimentale

Clinique médicale

Maladies des enfants

Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques

Clinique des maladies du système nerveux

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique des maladies des voies urinaires

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile

M. BROUARDEL
MM.

FARABEUF.
CH. RICHET.
GARIEL.
GAUTIER.
BLANCHARD.
BOUCHARD.
HUTINEL.
BRISSAUD.
LANNELONGUE.
CORNIL.
MATHIAS DUVAL.
BERGER.
POUCHET.
LANDOUZY.
PROUST.
BROUARDEL.
DEJERINE.
CHANTEMESSE.

JACCOUD.
HAYEM.
DIEULAFOY.
DEBOVE.
GRANCHER.

JOFFROY.
FOURNIER.
RAYMOND.
TERRIER.
DUPLAY.
LE DENTU.
TILLAUX.
PANAS.
GUYON.
PINARD.
BUDIN.
POZZI.
KIRMISSON.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM
ACHARD.	DUPRÉ.	LEJARS.	THIERY.
ALBARRAN.	FAURE.	LEPAGE.	THIROLOIX.
ANDRÉ.	GAUCHER.	MARFAN.	THOINOT.
BONNAIRE.	GILLES DE LA.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BROCA Auguste.	TOURETTE.	MENETRIER.	VARNIER.
BROCA André.	HARTMANN.	MERY.	WALLICH.
CHARRIN.	HEIM.	REMY.	WALTHER.
CHASSEVANT.	LANGLOIS.	ROGER.	WIDAL.
DELBET.	LAUNOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
DESGREZ.	LEGUEU.	TEISSIER.	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA SŒUR

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LANDOUZY

Médecin de l'hôpital Laënnec
Membre de l'Académie de médecine
Officier de la Légion d'honneur.

AVANT-PROPOS

En terminant nos études de médecine, nous ne pouvons nous empêcher de jeter vers le passé un regard de reconnaissance et de regret en revoyant, échelonnés le long de notre route, ceux qui nous ont aidé de leurs conseils et si généreusement enrichi de leurs leçons.

Nous revoyons tout d'abord M. Oulmont qui nous dirigea dans la médecine générale et principalement dans l'auscultation du cœur ;

M. Gilbert Ballet qui nous initia à la pathologie nerveuse ;

M. Descroizilles qui pendant plus d'un an nous livra les secrets de sa vieille expérience en médecine infantile.

Plus près, et pendant nos 3 années d'externat :

M. Picqué chez qui nous avons fait un an de chirurgie ;

Le professeur Cornil qui sut nous rendre intéressante l'anatomie pathologique ;

M. Bourcy chez qui nous terminons notre 3^e année d'externat.

Tous ont tenu une trop grande place dans notre vie d'étudiant pour que nous puissions jamais les oublier.

INTRODUCTION

Dans le cours de notre troisième année d'externat, dans le service du docteur Bourcy, nous avons eu l'occasion de voir quelques cancers de l'utérus traités par la quinine. Nous avons recueilli ces observations et en avons fait le sujet de notre thèse.

Notre maître, M. Bourcy, nous a très aimablement autorisé à faire ce travail. Nous l'en remercions vivement.

C'est M. Jaboulay, de Lyon, qui a préconisé ce mode de traitement du cancer par la quinine il y a quelques mois à peine. Il est la résultante d'un raisonnement aussi simple que logique.

Avec la majorité des auteurs, M. Jaboulay admet que le cancer est provoqué par un parasite animal ressemblant à l'hématozoaire de Laveran qui engendre la malaria. Or, contre celui-ci, nous avons un spécifique, la quinine.

A la communauté d'origine, il venait tout naturellement à l'esprit d'opposer une communauté de traite-

ment ; — de là l'idée de tenter contre le cancer le traitement quinique.

Il y a entre la méthode de Jaboulay et la nôtre quelques légères différences que nous indiquerons au chapitre spécialement consacré au traitement, car avant d'aborder ce chapitre terminal, il est indispensable d'étudier les autres éléments du problème qui sont :

La pathogénie du cancer ;

Le mode d'action du cancer sur l'organisme ;

Les divers traitements médicaux déjà essayés.

CHAPITRE PREMIER

En 1773 l'Académie de Lyon donna au concours la question suivante : Qu'est-ce que le cancer ? Peyrille qui eut le prix commençait son travail par cette réponse décevante : « Ut cancrum curare, sic eum definire perarduum est. » Le cancer est aussi difficile à définir qu'à guérir. Quoique bien loin de l'idéal rêvé, nous sommes aujourd'hui plus heureux que du temps de Peyrille, car non seulement nous savons bien cliniquement ce qu'est le cancer, mais le laboratoire nous a soulevé un coin du voile qui cache sa nature et la méthode de traitement que nous proposons est dans certains cas bien mieux qu'un excellent palliatif.

Avec notre maître, M. Cornil, nous entendons par tumeur « toute masse constituée par un tissu de nou-

(1) Dans ce court travail le mot cancer que nous prononcerons souvent est pris dans son sens clinique, c'est-à-dire de tumeur maligne, car histologiquement il ne saurait rien dire.

Pris aujourd'hui dans un sens générique il s'appliquait au début seulement aux tumeurs du sein qui, environnées de grosses veines imitaient jusqu'à un certain point les pattes d'un *crabe*.

velle formation ayant de la tendance à persister et à s'accroître. »

La tumeur sera maligne quand elle aura tendance à la généralisation, quand son accroissement sera rapide et quand elle entraînera la cachexie.

EXPOSÉ DES DIVERSES THÉORIES PATHOGÉNIQUES

Le microscope et le pasteurisme ont donné à la médecine une orientation nouvelle vers la logique rigoureuse qui ne donne droit de cité dans notre science qu'aux faits scrupuleusement étudiés et mille fois démontrés : devant ce rigorisme intransigeant et si jaloux de l'évidence, que deviennent les théories des anciens, d'A. Paré, de Broussais et de beaucoup d'autres ?

Est-il bien utile de les sortir de l'oubli dans lequel elles sont justement et définitivement tombées ?

Non pas qu'elle ne soient pas intéressantes ! Elles le sont certes, ne serait-ce que parce qu'elles nous apprennent par qu'elles péripéties est passé l'esprit médical avant d'aboutir aux conceptions modernes, mais elles ne sauraient avoir aujourd'hui aucune valeur. En quelques mots on peut cependant les résumer.

Pour A. Paré toute tumeur était due à l'accumulation d'une des 4 humeurs constitutives du corps : les ang, la bile, le phlegme et l'humeur mélancholique.

D'autres, pendant la Renaissance et même pendant les xvii^e et xviii^e siècles, divisèrent les tumeurs en 3 grands

groupes : *tumores secundum naturam, supra naturam, præter naturam*(1).

Enfin il y a quelques années à peine Broussais, regardant la congestion comme la cause, presque exclusive, de toute la pathologie humaine, prétendait ne plus observer autant « de dégénérescences » depuis qu'il pratiquait la saignée. Mais il devait lui-même être la réfutation vivante de tout ce qu'il avait enseigné en mourant, malgré de nombreuses saignées, d'une de ces « dégénérescences » du rectum.

Aussi brièvement que possible, voilà les principales théories qui ont plus ou moins satisfait l'esprit de nos devanciers.

Aujourd'hui, grâce aux faits connus, nous pouvons éliminer de droit toutes les théories qui n'ont pas pour base cette pensée de Remak :

« *Je hasarde la conjecture que les tissus pathologiques sont les descendants ou les produits des tissus normaux* ». Pensée sur laquelle repose toute l'anatomie pathologique. Il est juste de dire que c'est Virchow qui a surtout soutenu et développé cette opinion et qui l'a concisée en 4 mots :

(1) « L'interprétation la plus communément acceptée était la suivante : les tumeurs *secundum naturam* étaient celles qui se produisent physiologiquement, comme le développement de l'utérus et des mamelles, pendant la grossesse et l'allaitement ; les tumeurs *supra naturam* étaient celles qui se produisent par le déplacement des parties naturelles, comme la saillie des os luxés et fracturés. Toutes les autres tumeurs étant produites par des parties non naturelles, par des tissus nouveaux ou par l'accumulation des humeurs, constituaient la grande classe des tumeurs contre nature, *præter naturam* » (Broca).

« *Omnis cellula e cellula.* »

M. Bard a précisé en ajoutant à la formule : *ejusdem nature.*

C'est la loi du développement continu dite aussi loi de Müller. « *La cellule étant l'élément actif, vivant, des tissus, toute formation de tissu implique une multiplication cellulaire et toute tumeur dérive ainsi de l'activité proliférative d'un ou plusieurs éléments cellulaires de l'organisme.* » Les tumeurs sont donc des formations de tissus nouveaux aux dépens de tissus anciens.

Cette base étant posée, voyons quelles sont les théories qui se disputent aujourd'hui la pathogénie du cancer sans contredire la loi de Virchow.

Il y a d'abord la théorie de *Thiersch*.

Pour cet auteur il y a une lutte incessante entre l'épithélium et les tissus sous jacents. L'âge affaiblissant ceux-ci, le premier les envahit, y végète et forme tumeur.

Tout cela n'est qu'hypothèse, aucun examen n'est venu le contrôler. La même réfutation détruit aussi la théorie de *Conheim*. Il se fait, dit en substance cet auteur, des inclusions embryonnaires qui sommeillent pendant de longues années, conservent leur énergie latente, se réveillent un jour sous une influence inconnue, prolifèrent tout à coup avec toute la vigueur d'un tissu jeune et forment tumeur.

La théorie de *Conheim*, comme celle de *Thiersch*, est une simple vue de l'esprit que rien n'est venu confirmer. « Cette théorie, dit *Metchnikoff*, n'est point déduite des faits constatés par la méthode scientifique, mais inventée

d'une façon purement spéculative et ne repose que sur des probabilités. »

La théorie que M. *Bard* a formulée en 1886 dans les *Archives de physiologie* est plus originale. Les cellules ne se développent pas seulement par multiplication mais aussi par dédoublement. Dans le premier mode les deux cellules sont semblables, dans le second il n'en est pas forcément ainsi car la cellule mère est une cellule complexe « qui réunit dans une sorte d'association instable les éléments originels de plusieurs cellules spécifiques différentes ; le dédoublement a pour effet de dissocier ces éléments et de rendre à chacun avec ses caractères particuliers, la liberté de son développement typique ultérieur ». A l'appui de sa thèse il cite plusieurs exemples, celui-ci entr'autres : « L'ovule est la cellule la plus complexe qui existe, elle contient en elle les éléments originels de tous les tissus, elle seule est la véritable cellule embryonnaire, non pas indifférente, mais capable de donner naissance à tous les tissus, par les processus compliqués et successifs de dédoublements cellulaires multiples. »

La théorie de Bard est acceptable pour les cellules germinatives qui, de générateur à descendant, transmettent en substance l'être tout entier, étant chacune un être complet en miniature. Mais rien ne permet d'affirmer qu'il en soit ainsi pour les cellules somatiques et qu'une cellule nerveuse par exemple puisse se transformer en cellule musculaire.

D'ailleurs pas plus que la théorie de Conheim celle de

Bard ne fait connaître le stimulus, le primum movens du cancer.

Au contraire avec la *théorie parasitaire* nous savons ce qui met un groupe de cellules en rupture avec l'harmonie de l'organisme.

Cette théorie n'est pas née hier. Les anciens déjà pensaient que le cancer est dû à un parasite. Harvey, Hunter, Carmickael, Adams ont eu la même opinion. Mais longtemps délaissée elle dut à l'avènement de la microbiologie de revenir au jour, car il y a entre elles deux une sorte d'analogie. A cette théorie se rattachent les noms de Fabre-Domergue, Darier, Albarran, Thoma, Russell, chacun d'eux ayant décrit des formes particulières de sporozoaires. Tout récemment, en 1898, M. Bosc a sérieusement étudié cette théorie parasitaire en faveur de laquelle plaident de nombreux arguments.

Des multiples études microscopiques de Bosc il résulte que les éléments anormaux constamment trouvés par lui dans le cancer peuvent se répartir suivant 5 types morphologiques principaux :

- 1° Les formes micrococciques ;
- 2° Les granulations ;
- 3° Les formes cellulaires de volume variable ;
- 4° Les formes enkystées ;
- 5° Les formes sarcodiques.

Toutefois cette preuve morphologique ne suffit pas à prouver l'existence d'éléments étrangers à nos tissus. Il y a d'autres preuves que l'on peut diviser en deux catégories ; les unes indirectes : coloration des formes anormales par rapport aux cellules cancéreuses, leur struc-

ture; les autres directes : existence pour ces formes anormales, de formes de reproduction, d'un ou de plusieurs cycles évolutifs; assimilation de ces cycles à ceux de parasites bien connus, enfin développement et reproduction de ces parasites dans un milieu de culture artificiel.

La morphologie, la structure et l'évolution de ces formes anormales prouvent qu'elles ont un lien de parenté très étroit avec les *sporozoaires* constitués par trois grands groupes : les myxosporidies, les coccidies et les grégairines.

Ces sporozoaires ont pu être isolés mais non cultivés. L'expérimentation a prouvé qu'il est possible d'inoculer des tumeurs cancéreuses d'un animal à un animal de même espèce et même d'espèce différente. On a même publié des observations d'inoculation d'homme à homme.

Rappelons en passant que certains expérimentateurs ont prétendu trouver la raison de ces inoculations dans la présence d'un microbe et que l'un d'eux même, Domingo-Frère, non seulement prétendait avoir trouvé le microbe spécifique du cancer mais encore un sérum immunisant. Il est démontré depuis que la présence de ces microbes dans les préparations néoplasiques était due à une faute d'asepsie opératoire.

Profitant de la connaissance de ces faits, nombre d'auteurs ont repris ces expériences d'inoculation d'animal à animal de même espèce et d'espèce différente. Maurice Cazin et Bosc citent d'innombrables faits positifs et dans chacune de leurs études microscopiques ils ont trouvé non

plus les microbes précédemment décrits mais des éléments étrangers ressemblant en tous points aux sporozoaires.

Les inoculations d'homme à homme sont plus rares si l'on ne veut pas reconnaître à certains faits tels que par exemple le greffe d'un cancer de la lèvre inférieure au point correspondant de la lèvre supérieure la valeur d'un fait d'expérimentation. Néanmoins il existe de véritables expériences d'inoculation de cancer à son porteur. Une des plus caractéristiques est celle-ci, lue en 1891 par Cornil à l'Académie de médecine au nom d'un chirurgien qui a gardé l'anonyme :

Une malade est opérée d'un volumineux cancer du sein. Le chirurgien prend un fragment de cette tumeur et l'invagine, très aseptiquement, dans le sein opposé préalablement incisé. L'incision est fermée et la cicatrice se fait par première intention, sans qu'il reste trace d'inflammation. Deux mois après nodule induré, qui est enlevé, examiné et reconnu de même nature que le cancer inoculé. Peu de temps après, l'autopsie de la malade démontre qu'il y avait bien propagation réelle, car les vaisseaux et les cellules du nodule étaient intimement reliés à ceux du tissu voisin. D'autre part on ne trouva ailleurs nulle trace d'une néoformation carcinomateuse secondaire.

Si nous faisons remarquer maintenant que les parties les plus exposées à l'infection sont celles qui sont le plus souvent atteintes, nous pourrions grouper *en 3 faisceaux* les preuves qui nous font jusqu'à nouvel ordre admettre la théorie parasitaire :

1° *Preuves expérimentales* : inoculations dont nous venons de parler.

2° *Preuves microscopiques* : d'une façon très constante on a trouvé dans chaque préparation les mêmes éléments conservant toujours leurs mêmes caractères.

3° *Preuves cliniques* : le tube digestif qui est le plus exposé à l'infection est, de beaucoup, le plus souvent atteint.

Bien que nous acceptions cette théorie, nous n'en devons pas moins citer les deux suivantes :

D'un travail très documenté paru dans la *Presse médicale* le 30 mars 1901, *Wlaeff* conclut « que les levures peuvent provoquer chez les animaux la septicémie, des abcès, la pneumonie, la néphrite, la pyélite, des kystes, la cirrhose, des tumeurs à type *granulomateux* et à type *épithélial* : adénome, carcinome. »

Mais quelques jours après, le professeur de Lille Curtis dont il est souvent question dans le travail de *Wlaeff* lui répond qu'il peut affirmer les faits suivants :

« 1° Jamais nous n'avons pu produire avec notre *saccharomyces tumefaciens* une tumeur épithéliale au sens histologique du mot et M. *Wlaeff* ne semble pas avoir réussi d'avantage dans cette voie. Jamais nous n'avons trouvé de blastomycète dans un cancer non ulcéré. »

La deuxième théorie est celle que M. *Dor* vient d'énoncer : il y a cancer quand notre sérum a perdu sa propriété cytolitique vis-à-vis d'un type cellulaire donné et il perd cette propriété lorsqu'il est obligé pendant trop longtemps de donner un excès de nourriture à ces cellules (tumeurs bénignes, leucoplasie...)

Rien n'est venu démontrer l'ingéniosité de cette hypothèse.

En résumé la théorie qui semble devoir être admise est la théorie parasitaire parce que c'est celle qui réunit en sa faveur le plus grand nombre de faits.

CHAPITRE II

Comment le cancer agit-il sur l'organisme ?

Il y a longtemps que l'on s'est posé cette question. Elle a reçu de nombreuses réponses.

Müller et Klemperer disent que dans le cancer il y a destruction exagérée des matériaux albuminoïdes.

Rommelaere prétend qu'il y a diminution de l'excrétion de l'urée, de l'acide phosphorique et des chlorures.

Mais rien de tout cela n'est démontré, et même en ce qui concerne les travaux de Rommelaere, Duplay et Cazin les ont niés en disant que ces variations étaient exclusivement en rapport avec l'alimentation.

Pour Bard l'intoxication cancéreuse vient de produits sécrétés par les cellules de la tumeur qui n'ayant pas de canaux excréteurs se déversent directement dans le courant sanguin. L'hypothèse est vraisemblable car on sait combien sont actifs les produits cellulaires de certaines glandes, mais ce n'est qu'une hypothèse.

En résumé on ignore par quel élément précis le cancer

agit sur l'organisme et nous ne pouvons que supposer avec Pilliet (*Progrès médical*, 1888) que les « composés chimiques du cancer, spécifiques ou non, sont probablement des leucomaines comparables à celles que M. le professeur Gautier a signalées dans les urines, la salive, les venins, certaines sécrétions glandulaires, entr'autres celles du ver-à-soie et qu'il a étudiée récemment dans le muscle. »

Il paraît bien certain cependant que les sucs cancéreux sont toxiques. L'expérimentation sur les animaux semble le montrer :

Boinet a causé des accidents rapidement mortels en injectant, à des animaux, du suc d'encéphaloïde du sein (Soc. biol. 1895).

Pfeiffer a vu que le suc cancéreux dissous dans une solution de chlorure de sodium cause aux animaux des effets analogues à ceux des ptomaines de sarcosporidies et en même temps des accidents de fièvre, de salivation et de collapsus mortel.

En 1887 Domingos Frère tue un oiseau en lui injectant du sang cancéreux.

Il est juste de remarquer que certains auteurs. Hausmann et Geissler notamment, prétendent que les précédents expérimentateurs ne tiennent pas un assez grand compte des infections secondaires qui se font si rapidement dans un organisme mal nourri et sur une surface cancéreuse souvent ulcérée.

Si nous ne pouvons être qu'hypothétique en ce qui concerne le poison spécifique de la cellule cancéreuse,

nous pouvons être affirmatif en ce qui regarde une deuxième source d'infection dans le cancer. Nous voulons parler des infections secondaires dont Hausemann, Geissler et bien d'autres signalent l'importance.

En effet l'organisme d'un cancéreux est affaibli ; il a perdu la plupart de ses moyens de défense ; il s'oppose difficilement à la pullulation des microorganismes. Sur l'appareil respiratoire, l'appareil digestif, la plus petite solution de continuité, partout peuvent se greffer des colonies microbiennes qui trouvent dans l'organisme abattu un excellent milieu de culture. Mais c'est surtout de la surface ulcérée du cancer que partent des infections secondaires qui contribuent pour une grande part à infecter l'organisme.

Cette infection ne vient pas seulement des microbes ; elle vient aussi de nos cellules car chaque fois qu'il y a attaque de l'organisme il y a en même temps défense de celui-ci. Au point attaqué surgissent des vaisseaux, par diapédèse, des quantités de leucocytes qui vont lutter contre l'élément étranger. C'est le processus que M. Metchnikoff a décrit sous le nom de phagocytose. Dans ce combat beaucoup de leucocytes meurent et en mourant ils exhalent un poison ; ce que M. Widal dans son cours de l'hiver de cette année 1901 appelait le « chant du cygne » du phagocyte mourant.

Enfin comme favorisant l'infection nous devons signaler l'annulation plus ou moins complète des fonctions physiologiques de l'organe atteint ; l'entrave aux fonctions des organes voisins (ainsi dans certaines formes

étendues d'ulcération cancéreuse avec virulentes infections secondaires, la cellule hépatique s'altère profondément et peut rapidement devenir insuffisante); l'affaiblissement de la défense organique résultant d'hémorragies; enfin les diverses dégénérescences viscérales qui sont le résultat d'une infection.

CHAPITRE III

Divers traitements médicaux déjà essayés

Le cancer étant une des maladies les plus terribles, les thérapeutes se sont acharnés contre lui et de multiples spécifiques ont été successivement vantés. Leur grand nombre nous édifie sur leur valeur, et malgré des tentatives très louables et de haute science, nos armes anti-cancéreuses d'aujourd'hui ne suffisent pas pour porter au cancer un coup mortel.

Nous ne ferons qu'énumérer quelques-uns des innombrables traitements imaginés contre le cancer, car, ainsi que le dit Broca, « il s'écoule rarement dix ans sans qu'on voie surgir un nouveau spécifique anti-cancéreux, venant de l'un des quatre points cardinaux de notre planète, et parcourant l'une après l'autre les principales capitales de l'Europe ». On pourrait en effet citer des milliers de recettes si on voulait tenir compte et des crapauds vivants enveloppés, sauf la tête, dans des sacs de toile et destinés à sucer le néoplasme, et des lézards écorchés et avalés crus. Nous oublierons ces traitements

de bonne femme pour accorder une mention un peu plus sérieuse aux mercuriaux, aux alcalins, au chlorate de potasse, à l'eucalyptus, à la résorcine, à la térébenthine, au chiau turpentine, au trèfle rouge, à la teinture de thuya, au condurango et à l'hydraste et à l'arsenic. A propos de ce dernier il est intéressant de rappeler l'opinion d'Hutchinson pour qui l'usage très prolongé de l'arsenic peut donner lieu à une forme de sarcome.

Les traitements suivants ont été eux aussi tour à tour vantés et délaissés :

Traitement du cancer par les injections d'alcool.

Traitement du cancer par le chélidonium.

Traitement du cancer par l'opothérapie, Maurange (*Rev. gén. des sc.*, 15 octobre).

Des essais plus intéressants ont été faits avec l'emploi du violet de méthyle dans les tumeurs malignes.

Enfin dans les dernières marches de cette échelle ascendante, nous citerons les expériences suscitées par cette opinion basée sur certains faits d'observation, à savoir que les maladies intercurrentes, notamment l'érysipèle peuvent arrêter la croissance et amener même la disparition des tumeurs malignes.

Fehleisen a traité le cancer par des inoculations de streptocoque ; Spronk et Coley par l'injection de ses produits de culture.

En 1895 deux médecins allemands, Emmerich et Scholl, prétendaient obtenir des succès avec le traitement par les injections de sérum sanguin d'animaux ayant subi l'infection érysipélococcique.

Tous ces modes de traitement sont oubliés aujourd'hui.

De tous ceux tentés jusqu'à ce jour, deux seulement méritent une place à part parce qu'ils ont suivi la voie classique qui nous a déjà donné plusieurs spécifiques. Le premier qui date de 1895 a donné des résultats tellement contradictoires qu'après des essais multiples et de très nombreuses discussions, il a été définitivement abandonné : c'est le traitement séro-thérapique de MM. Richet et Héricourt qui consiste à injecter aux malades du sérum sanguin provenant d'animaux qui avaient eux-mêmes reçu préalablement des injections de produits cancéreux.

Le deuxième fabriqué d'après le même principe est celui imaginé par M. Wlaëff. Il ne date que de 4 mois et les résultats sont encore trop incertains pour qu'on puisse le juger catégoriquement.

Ce sérum a été essayé sur plusieurs malades du service de M. Reynier. C'est en inoculant des blastomycètes aux animaux réfractaires tels que les oiseaux que M. Wlaëff a obtenu son sérum anti-cellulaire. Injecté à des animaux qui ont des tumeurs, celles-ci peuvent guérir si elles ne sont pas trop généralisées. Chez les malades de M. Reynier atteints de néoplasmes diversement localisés, on a pu constater une amélioration au point de vue des douleurs, des hémorrhagies, de l'appétit et de l'état général.

Consécutivement à l'injection il se fait au point d'inoculation une rougeur qui peut s'étendre assez loin sur le néoplasme, il se produit une poussée congestive accompagnée souvent d'élévation de la température, le tout régresse au bout de quelques jours et finit par disparaître.

Nous ne pouvons mieux faire pour apprécier les résul-

tats obtenus et par conséquent la valeur de cette méthode que de reproduire la discussion qui a eu lieu à ce sujet à la Société de Chirurgie au mois de février 1901.

Nous citons la *Revue de Chirurgie* du 10 mars 1901 : « M. Reynier estime que s'il n'est pas encore permis de parler de guérison du cancer, les améliorations obtenues sont telles que le sérum de Wlaëff mérite d'être expérimenté sur une vaste échelle.

M. Picqué signale un fait de récurrence d'épithélioma du maxillaire supérieur, dans lequel la méthode de Wlaëff a subi un échec complet.

M. Tuffier a expérimenté jadis le sérum de Richet et Héricourt et a observé des phénomènes du même genre que ceux signalés par Reynier. Aussi se demande-t-il si le sérum de Wlaëff n'agit pas, comme tous les sérums, sur l'état général, sans influencer les tumeurs elles-mêmes.

M. Rochard sait pertinemment que des expériences faites avec le sérum d'animaux non immunisés ont donné des résultats analogues.

M. Reclus pourrait citer un grand nombre d'observations de malades qui ont été améliorés, dans les mêmes proportions que les malades de M. Reynier, par les injections de sérum de Richet et Héricourt.

M. Lucas-Championnière ne partage pas l'enthousiasme de M. Reynier bien qu'il ait vu des malades soulagés par les injections de sérum de Wlaëff. Ces injections n'ont pas empêché le cancer d'évoluer.

M. Berger a observé un certain nombre de malades soumis aux injections avec du sérum de Wlaëff et a pu

constater qu'au point de vue de l'état général, ces injections produisaient une amélioration considérable; elles font disparaître les douleurs; le sommeil et l'appétit reviennent. Au point de vue des résultats fonctionnels locaux, il en est de même. M. Berger a vu des hémorrhagies s'arrêter; la déglutition et la parole sont redevenues possibles dans des cas de cancer de la langue. Au point de vue de l'état local, il n'en était plus de même; des ulcérations ont pu guérir, des infiltrations ont pu diminuer, mais jamais il n'a pu constater la disparition du néoplasme.

M. Nimier a prié M. Wlaëff de faire ses injections chez un malade atteint de récidence de cancer de la langue et il ne lui semble pas que la marche de la maladie ait été enrayée en quoi que ce soit. »

De cette discussion il ressort que ce sérum doit être employé encore dans un grand nombre de cas pour qu'il soit possible de se faire une opinion nette.

La méthode qui a été le point de départ de cette thèse est, comme nous le disons au début de ce travail, celle que M. Jaboulay a proposée il y a quelques mois. C'est l'emploi de la quinine. La seule distinction qu'il y ait entre son procédé et celui employé dans notre service est que M. Jaboulay donne la quinine surtout par la voie buccale tandis que les malades dont nous publions les observations l'ont toutes reçue par la voie sous-cutanée. Le promoteur de la méthode n'emploie ce dernier procédé que quand la quinine n'est pas supportée par le tube digestif. De plus, deux jours par semaine, il remplace le gramme quotidien de quinine par quelques gouttes

de liqueur de Fowler. Il reconnaît d'ailleurs que certains malades supportent très bien la dose quotidienne de un gramme sans aucune interruption et sans en être nullement incommodés.

Ce procédé a ses avantages : il permet aux malades de se soigner eux-mêmes et la présence journalière du médecin n'est pas indispensable.

Mais il a aussi de graves défauts : par voie stomacale la quinine produit fréquemment des nausées, des vomissements, des douleurs d'estomac et elle gêne la digestion. A tel point que certains malades comme notre n° 2 ne peuvent absolument pas supporter la quinine par cette voie. Au contraire par la voie sous-cutanée la quinine est toujours parfaitement tolérée. Voici d'ailleurs exactement comment il est procédé pour nos malades.

Les piqûres sont faites sur la face antéro-externe de la cuisse. La peau est nettoyée au sublimé et à l'éther. La seringue et l'aiguille sont bouillies.

La solution de quinine stérilisée est hermétiquement close dans une ampoule de verre contenant exactement la quantité nécessaire à *une seule* injection.

Après avoir formé un pli cutané avec le pouce et l'index gauches on enfonce l'aiguille dans le tissu cellulaire sous-cutané. La piqûre est peu douloureuse. C'est lorsqu'on pousse le liquide dans le tissu sous-dermique que la douleur est parfois assez vive, mais elle cesse en même temps que la pénétration du liquide sous la peau. On retire vivement l'aiguille en comprimant la peau avec l'index gauche et on met sur la piqûre une goutte de collodion. En procédant ainsi nous n'avons jamais eu nous-même d'abcès.

M. Jaboulay signale de fréquents abcès dus à ces injections sous-cutanées. Sur notre malade n° 1 quelques abcès survinrent, en effet, dès les premières piqûres faites avant notre arrivée dans le service, mais nous devons dire que depuis que nous suivons la malade aucune piqûre n'a jamais donné lieu à un abcès. Il en est de même chez les trois autres femmes atteintes aussi de cancer utérin et soumises au même traitement. Egalement chez un homme de 28 ans affligé d'une rate tellement volumineuse qu'elle remplit à peu près tout l'abdomen et détermine une violente dyspnée, les piqûres de quinine que nous lui avons faites nous-mêmes pendant plus de deux mois n'ont jamais été suivies d'abcès.

En présence de ces faits nous nous demandons si les abcès observés ne sont pas imputables à une faute d'asepsie opératoire, la quinine en étant tout à fait innocente.

Nous savons bien que M. Fochier a exprimé l'opinion qu'il s'agit peut-être là d'abcès amicrobiens analogues à ces abcès de dérivation recherchés parfois dans la pneumonie et obtenus par l'emploi de la térébenthine, mais nous n'avons pas vu que des recherches aient été faites à ce sujet.

Ces piqûres sont faites pendant 10 jours consécutifs. On les suspend 10 jours et on reprend une nouvelle série.

De nos quatre malades l'une est soumise à ce traitement depuis 12 mois ; jamais elle n'a présenté d'intolérance à la quinine et cependant le traitement était renforcé de suppositoires contenant 0,50 de quinine.

La piqûre quotidienne étant de quinze centigrammes et le suppositoire contenant 0,50, la malade absorbait donc 0,65 de quinine par jour.

Le sel employé est le bromhydrate de quinine qui est parfaitement soluble.

De prime abord la piqûre paraît constituer un procédé inférieur à la simple absorption buccale. Il semble que le médecin soit utile et même indispensable, mais c'est là une objection valable tout au plus pendant les deux ou trois premiers jours. Il suffit d'indiquer au malade les détails faciles de cette méthode pour qu'il puisse lui-même faire journellement sa piqûre. Et s'il ne voulait ou ne pouvait pas se piquer lui-même, un de ses proches arriverait bien facilement à remplacer le médecin.

Ce n'est donc pas là une infériorité de la voie sous-cutanée sur la voie digestive. Et la première a sur la seconde l'immense avantage de laisser intactes les voies digestives, ce qui permet à la quinine de demeurer en possession de tous ses moyens et de rendre aux malades l'appétit qu'ils ont presque toujours perdu.

Avant de nous demander comme agit la quinine, nous publions nos observations, nous en déduirons ensuite les conclusions qu'elles comportent.

OBSERVATION I (personnelle)

Julie R..., 55 ans, née dans la Haute-Marne, ménagère.

Cette malade est entrée le 20 août 1900 dans le service du docteur Bourcy.

Dans ses antécédents héréditaires elle ne signale rien de particulier

Personnellement elle n'a jamais eu de maladie. Réglée à 11

ans elle s'est mariée à 19 et a eu 9 enfants, dont 8 sont morts d'affections diverses. Le premier né avant terme mourut quelques heures après sa naissance. Cet accident s'explique par une chute que fit la mère.

L'état actuel qui a conduit la malade à l'hôpital remonte à deux ans. A cette époque Julie R... s'aperçut qu'un suintement continu, tantôt blanc, tantôt rouge, s'échappait de son vagin. Ses règles étant déjà irrégulières, la malade attribuait ces troubles à l'approche de la ménopause et ne s'en inquiétait pas lorsque soudain survint une violente hémorrhagie qui la fit entrer à l'hôpital Necker. Elle y resta 8 jours et on l'envoya au Vésinet. Bientôt reprise de nouvelles hémorrhagies elle entra à Tenon chez M. Bourcy le 20 août 1900.

A l'examen on trouve une masse molasse et bourgeonnante qui dilate le col et fait saillie dans le vagin.

Le col est très augmenté de volume et présente des noyaux indurés. L'écoulement a une odeur fétide. Les ganglions inguinaux sont très hypertrophiés.

L'état général est mauvais. L'anorexie est complète, la malade manifeste un dégoût tout particulier pour la viande. La peau présente nettement une teinte jaune paille. La température oscille entre 38° et 38°,5. Il n'y a pas d'albumine dans l'urine.

La malade est aussitôt mise au traitement quinquique et pendant 10 jours consécutifs on lui injecte sous la peau 1 c.c. d'eau contenant 0,15 de bibromhydrate de quinine. Malheureusement une de ces piqûres étant suivie d'abcès, il faut interrompre le traitement. Malgré cet arrêt momentané, vers le 1^{er} octobre la malade va déjà bien mieux ; elle se lève, marche et se sent beaucoup plus forte. Elle n'a plus les vertiges dont elle se plaignait au moment de son entrée, l'appétit revient, elle n'a plus de dégoût pour la viande, la température est normale, les hémorrhagies ont à peu près disparu.

Le 27 novembre la malade perd de nouveau un peu : elle pèse 40 kilogrammes. Sa température est toujours normale, et le pouls est à 84. Il n'y a pas d'albumine dans l'urine.

On fait une série de 13 injections qui ne sont pas douloureuses ou qui le sont très peu. Ces injections sont faites en pleine fesse ou dans les cuisses. En outre tous les soirs la malade met un suppositoire de 0,20 de quinine dans le vagin. Fin décembre la malade perd encore un peu et l'appétit a diminué depuis quelques jours.

Le 3 janvier on commence une autre série de 10 piqûres et tous les soirs on met dans le vagin un suppositoire à la quinine.

Le 13 janvier l'état général est bon. L'appétit est excellent, il n'y a plus traces de douleurs. Néanmoins les ganglions inguinaux et autres ont légèrement grossi et la malade perd un peu en blanc. Cet écoulement dure encore à la fin du mois de janvier mais il n'a presque plus d'odeur.

Dès que la malade se lève elle éprouve des envies fréquentes d'uriner. L'appétit est toujours excellent.

Le pouls est à 78.

Le poids à 40 kg. 250.

6 février. — On fait 10 autres injections et on continue les suppositoires. L'état général s'améliore de plus en plus. La malade a retrouvé son teint ordinaire.

Le 11 février elle pèse 41 kg.

4 mars. — On commence une autre série de 10 piqûres. Elles sont très bien supportées. La malade se sent très bien, elle se lève et se promène toute la journée. Les pertes de sang sont très diminuées. La masse néoplasique qui était très friable et saignante au moindre toucher est devenue extrêmement dure.

Le 16 mars la malade pèse 42,150.

Il y a donc eu dans un mois une notable augmentation de poids : 1150 grammes.

On cesse les piqûres pendant 8 jours.

Le bien-être qu'éprouvait la malade diminue insensiblement. Le suintement sanguin recommence et la malade se plaint d'une sensation de brûlure en urinant. L'examen au spéculum

montre que la cloison vésico-vaginale est gagnée par le néoplasme. Par moments les douleurs sont extrêmement vives.

Les piqûres sont seulement reprises le 10 avril car, attribuant ses douleurs à la quinine, la malade les avait systématiquement refusées. On lui en fait une série de 10 ; mais coupées de temps d'arrêt, par le caprice de la malade, elles durent jusqu'au 3 mai. Et cependant les douleurs, dès les premières piqûres, se sont fortement atténuées.

Le 4 mai la malade pèse 41 kg. 500.

Cet amaigrissement s'explique en partie par des vomissements qui survenaient assez souvent dans la soirée mais qui n'ont pas persisté.

Du 10 mai au 11 juin on ne peut faire à la malade que 12 piqûres.

L'appétit a diminué, l'état local est sensiblement le même.

Le 11 juin la malade pèse 40 kg.

Les ganglions ont très légèrement diminué de volume.

Voici les résultats de l'examen du sang. Nous les devons à l'amabilité de M. Aubertin, interne des hôpitaux. Cet examen a été fait le 27 mai.

Globules rouges.....	4,725,500
Globules blancs.....	25,110

En voici le pourcentage :

Polynucléaires.....	73,40
Mononucléaires.....	15,33
Grands mononucléaires....	1,07
Lymphocytes.....	9,60
Éosinophiles ¹	0,23

Si nous admettons comme nombre moyen normal de leucocytes, le chiffre de 6000 par millimètre cube donné par M. Hayem, on peut considérer comme présentant de la leucocytose le sang qui contiendra un nombre de globules blancs de 10,000 et au-dessus par millimètre cube.

Notre malade présente donc une leucocytose intense puisqu'elle a 25,110 globules par millimètre cube. Ce fait est très important au point de vue du diagnostic, écrit M. Hayem: « Toute tumeur qui indépendamment des complications inflammatoires ou suppuratives s'accompagne d'une augmentation du nombre des globules blancs est une tumeur cancéreuse. »

L'absence de leucocytose n'est cependant pas capable à elle seule de faire rejeter le diagnostic de cancer car certaines localisations néoplasiques ont une leucocytose minime et parfois même nulle comme cela se voit dans les observations de cancer du pancréas et dans quelques observations de cancer de l'estomac publiées par Alexandre (*Thèse de Paris, 1887. De la leucocytose dans les cancers.*)

Ajoutons que malgré cette leucocytose intense chez notre malade il s'agit très vraisemblablement (l'examen histologique n'a pas été fait) d'un épithéliome, car ce sont seulement les les épithéliomes non suppurés (ce qui n'est pas le cas ici) qui n'ont pas de leucocytose. Alexandre conclut: « Les épithéliomes non suppurés ne présentent jamais de leucémie. Quand on la constate, si on ne trouve aucun signe indiquant la présence d'une autre affection s'accompagnant de leucocytose, il faut songer à la présence d'une autre néoplasie. »

OBSERVATION II (personnelle).

Angèle Ch., 47 ans, couturière.

A. H. — Père bien portant; il vit encore, et a 83 ans; mère morte d'une pneumonie à 52 ans.

A. P. — Dothiémentérie à 6 ans.

Mariée et mère de 5 enfants; 2 sont morts, l'un à 6 semaines de convulsions, l'autre à 13 ans et demi d'affection inconnue, les trois qui restent se portent très bien.

La malade n'a jamais fait de fausse couche.

Bien portante jusqu'en 1897, elle commença alors à perdre du sang dans l'intervalle des règles qui étaient devenues plus abondantes.

Elle alla trouver M. Gérard-Marchand qui la garda à l'hôpital et l'opéra 8 jours après son entrée d'un gros fibrome, dit la malade. Après cinq semaines de séjour à l'hôpital la malade revint chez elle complètement rétablie.

Pendant les dix mois qui suivirent l'opération, la malade n'eut pas ses règles. Puis elles revinrent, mais très irrégulières dans leur apparition et leur quantité.

En avril 1899, survint une ménorrhagie violente qui nécessita un tamponnement et plusieurs injections d'ergotine.

D'avril en octobre, c'est-à-dire pendant six mois, d'abondantes hémorrhagies affaiblirent beaucoup la malade et l'obligèrent à rester alitée.

D'octobre en mars (1900) il y a une légère amélioration, la malade se lève ; mais en mars les hémorrhagies recommencent plus violentes que jamais. Depuis cette époque, il y a donc 15 mois, la malade est au lit.

N'ayant plus de ressources, elle entre ici le 4 décembre 1900, son état ne présentant à ce moment rien de plus aggravant. L'examen au spéculum cause une abondante hémorrhagie qui n'est arrêtée que par un tamponnement. Pendant 15 jours chaque fois que les tampons sont enlevés l'hémorrhagie recommence, on tamponne de nouveau aussitôt.

Sur ces entrefaites (25 décembre 1900) M. Bourcy prend le service de M. Martin.

Les hémorrhagies sont maintenant bien moins abondantes, on ne tamponne plus, des injections chaudes et des piqûres d'ergotine suffisent pour arrêter le léger écoulement de sang qui se produit de temps en temps.

Les pertes de sang ont été dès le début le signe capital, celui qui, par son intensité et son retentissement sur l'état général, a le plus vivement préoccupé la malade et les médecins. Mais à lui seul il n'aurait pas suffi à faire porter le diagnostic de cancer.

Un écoulement leucorrhéique continu, mais peu abondant, il est vrai, a accompagné les hémorrhagies.

La fétidité est peu marquée et n'existe pas toujours.

Les douleurs ont toujours été nulles.

L'anorexie était absolue et marquée surtout pour les aliments gras.

L'amaigrissement avait été rapide et très marqué, puisque pesant 68 kilogrammes avant sa maladie, la malade n'en pesait à son entrée ici que 54. On ne trouve pas de ganglions.

Dès le 1^{er} janvier, M. Bourcy entreprend le traitement par les piqûres de quinine et les suppositoires de quinine.

A deux reprises on a tenté de donner la quinine par la bouche, mais le premier essai fut suivi de vomissements et le deuxième de nausées.

Ces piqûres ont été faites depuis le mois de janvier sans accidents.

Aucune n'a jamais donné lieu à un abcès.

Voici le détail de ces piqûres jusqu'à fin juin.

En janvier sept piqûres.

Le 12, la malade pèse 54 kg. 700

Le 26 — 55 kg. 400.

En février : 21 piqûres. Repos du 21 février au 3 mars.

Le 21, la malade pèse 55 kg. 800.

En mars, on fait des piqûres du 3 au 13 et du 26 au 31.

La malade se repose donc du 13 au 26.

En avril, piqûres du 1^{er} au 4 et du 9 au 30.

En mai, piqûres du 1^{er} au 12 et du 16 au 30.

Dans ces trois derniers mois la malade a maigri, le 17 mai elle ne pèse que 53 kilogs.

Ces piqûres interrompues parfois sur le désir de la malade, d'autres fois à cause d'une indication particulière, ont toujours été accompagnées de la mise régulière et quotidienne dans le vagin, d'un suppositoire contenant 0,50 de quinine.

La malade s'est toujours bien trouvée de ces piqûres de quinine, qui dès le début l'ont rapidement améliorée en lui ren-

dant l'appétit qu'elle n'avait plus depuis longtemps et en calmant ses hémorrhagies qui avant le traitement étaient parfois assez violentes pour déterminer une syncope. Ce n'est plus depuis le traitement qu'un suintement de sang et encore s'arrête-t-il souvent et disparaît-il complètement pendant des semaines entières. De temps en temps la malade perd quelques caillots mais jamais, sauf deux exceptions, la malade n'a eu d'écoulement abondant, ce qui était autrefois la règle. Lorsqu'il existe, le suintement n'a aucune odeur.

La malade ne souffre pas du tout.

On ne sent pas de ganglions, ni inguinaux, ni sus-claviculaires.

En résumé l'état général de la malade est satisfaisant ; il est tout autre que lorsque la malade est entrée ici, à ce moment elle était mourante, et la quinine a fait une véritable résurrection.

L'état local par contre n'a pas subi la transformation énorme de l'état général. Au toucher on sent toujours les masses indurées au niveau du col ; mais elles sont moins bourgeonnantes et moins friables. En ce moment on peut toucher la malade sans la faire saigner.

C'était impossible il y a quelques mois. Alors tout examen, si léger fût-il, était suivi d'hémorrhagie parfois très grave.

Voici le résultat de l'examen du sang de cette malade fait le 26 mai 1901 :

Globules rouges.....	2,976,008
Globules blancs.....	10.455

En voici le pourcentage :

Polynucléaires.....	54,54
Mononucléaires.....	22,12
Grands mononucléaires.....	2,22
Lymphocytes.....	20.60
Eosinophiles.....	0,40

La leucocytose est donc peu intense, par contre l'anémie est assez marquée.

OBSERVATION III.

Joséphine P..., 28 ans, entrée le 13 mai 1901.

Ant. II.— Parents bien portants. A eu 3 enfants, 2 sont morts de broncho-pneumonie dans leur première année. Celui qui reste a 8 ans 1/2 et se porte très bien.

A. P. — Jamais de maladies antérieures.

Il y a 9 mois la malade alla à l'hôpital Saint-Louis parce que, depuis quelque temps, elle souffrait de vives douleurs dans le ventre et qu'elle avait de la leucorrhée inodore, sans hémorrhagies. Trois jours après son entrée à Saint-Louis, M. Legueu l'opère d'un fibrome et d'une salpingite double. C'est le diagnostic que nous donne la malade. La cicatrice de la laparotomie médiane sous-ombilicale est très apparente.

Deux mois 1/2 après son opération dont elle était bien rétablie la malade commença à perdre du sang. Cet écoulement était continu et durait 18 et 20 jours de suite sans presque d'interruptions. Elle alla demander conseil à M. Legueu qui, après l'avoir examinée, lui conseilla de prendre des injections très chaudes de permanganate.

Ce traitement diminua les hémorrhagies qui cessaient pendant des jours entiers pour reparaitre pendant plusieurs semaines.

Les douleurs s'accroissant, un médecin de Belleville fut consulté. Il conseilla les mêmes injections au permanganate et fit acheter une seringue de Pravaz à la malade pour qu'elle se fit des piqûres de morphine. Mais malgré la morphine les douleurs augmentèrent tellement qu'elles déterminèrent, le 13 mai, une syncope qui dura plusieurs heures et qui fit transporter la malade dans le service.

A son entrée ici la malade présente donc des douleurs extrêmement vives avec irradiations dans les membres inférieurs et les reins. L'écoulement est sanglant et glaireux, son odeur est extrêmement fétide.

On sent des ganglions inguinaux peu volumineux.

L'amaigrissement a été si rapide et si considérable que certaines personnes éprouvent des difficultés à reconnaître la malade.

L'anorexie est absolue surtout pour les aliments gras.

Il existe une fièvre légère.

La malade a été immédiatement soumise aux piqûres de quinine qu'elle supporte très bien.

La douleur moins diffuse s'est localisée dans la fosse iliaque droite. Elle est moins violente, disparaît complètement à certains moments, laissant à la malade quelques instants de repos.

Les hémorrhagies ont énormément diminué.

La leucorrhée est la même.

La fétidité est moindre.

Les ganglions inguinaux des deux côtés sont peu volumineux.

Examen local :

Au toucher on sent un col hypertrophié, induré et bosselé. L'induration n'est cependant pas uniforme, car en certains points le doigt sent une moindre résistance. Là le tissu est assez friable et le doigt en ramène quelques débris qui ont une odeur fétide.

On ne sent pas de propagation au vagin.

Au spéculum on voit nettement les bosselures perçues avec le doigt.

La malade ayant eu plusieurs crises douloureuses très vives, M. Lejars vient lui faire, le 25 mai, une injection épidurale de cocaïne. Elle fut suivie d'anesthésie momentanée dans les membres inférieurs, de céphalalgie, de quelques vomissements et de crises de nerfs. Mais, chose étonnante, pendant quatre jours les douleurs redoublèrent.

Une deuxième injection faite le 5 juin par M. Bourcy après avoir provoqué les mêmes troubles passagers apporte à la malade un soulagement qui persiste pendant 5 jours ; il faut

ajouter qu'une ponction blanche faite par M. Bourey fut suivie d'un bien-être qui dura plusieurs jours, ce qui s'explique par l'état névropathique de la malade.

Le traitement quinique n'étant fait chez cette malade que depuis peu de temps, l'amélioration n'a pas été aussi nette que chez les deux malades précédentes. Et puis il faut tenir compte dans ce troisième cas d'une cause de malignité qui n'existe pas chez les deux autres malades. Il s'agit en effet ici d'une malade qui n'a que 28 ans, or autant le cancer est lent et chronique chez une vieille femme, autant son allure est rapide et maligne chez une jeune femme. Ici la marche est brutale, tous les symptômes semblent poussés au maximum ; les douleurs notamment étaient atroces au début et continuelles. Elles sont moins irradiantes. L'hémorrhagie elle aussi a bien diminué. C'est déjà un résultat fort appréciable car ce sont là les symptômes capitaux. En même temps l'état général s'est amélioré légèrement, et il est permis d'espérer que sous l'influence du traitement prolongé l'amélioration s'accroîtra.

OBSERVATION IV

Il s'agit d'une malade atteinte encore d'un cancer de l'utérus mais qui n'est restée qu'une vingtaine de jours dans le service. Comme les précédentes elle a été dès le premier jour soumise au traitement quinique et son départ rapide de l'hôpital permet de juger de l'efficacité du traitement. Cette malade âgée de 51 ans entre pour de vives douleurs, avec hémorrhagies et leucorrhée fétides, masse bourgeonnante et friable sortant du col de l'utérus, ganglions inguinaux, brusque amaigrissement, dégoût des aliments, et quelques autres symptômes, cortège habituel du cancer utérin. Sous l'influence de la quinine, en 20 jours environ, les douleurs ont presque disparu, les hémorrhagies et la leucorrhée ont énormément diminué, la fétidité est bien moindre, l'anorexie est moins absolue. En un mot

amendement complet de tous les symptômes, à tel point que la malade nous quitte, promettant de revenir si son état passé reparait.

Ce cas montre combien peut être rapide l'amélioration obtenue par la quinine.

De ces quatre observations il résulte que sous l'influence de la quinine tous les symptômes que présentent les malades sont rapidement amendés mais que la lésion elle-même ne rétrocede pas à proprement parler. Elle se nettoie, se déterge, donne lieu à des écoulements bien moins abondants et moins fétides, mais elle ne revient pas en arrière ; elle continue à progresser, mais beaucoup plus lentement.

Ces observations seraient trop peu nombreuses pour qu'il fût possible d'en tirer une conclusion ferme. Nous les faisons suivre de nombreux faits publiés soit par M. Jaboulay et quelques autres médecins de Lyon, soit par M. Launois et d'une observation inédite concernant une malade de M. Le Gendre.

Dans le *Bulletin du Lyon médical* du 3 juin 1900, nous trouvons un cas de M. Jaboulay vraiment étonnant. Il s'agit d'une malade reconnue cancéreuse par neuf médecins ou chirurgiens de Lyon.

M. Jaboulay lui fait l'ablation du sein droit et le curage de l'aisselle. Nous citons M. Jaboulay :

« Cette malade est revenue deux ans et demi après l'intervention, elle présentait : un noyau de récidence comme une mandarine dans la partie externe de sa cicatrice, une masse, emplissant l'aisselle, d'une dureté ligueuse (la malade croyait que c'était un os), immobile,

adhérente, formée de ganglions fusionnés, refoulant la base et la paroi antérieure jusque sous la clavicule, écartant le bras en dehors ; de plus, une série de ganglions néoplasiques de petit volume, disséminés dans le creux sus-claviculaire.

Le membre supérieur droit dans toutes ses parties, main, avant-bras, bras, épaule, était gonflé, œdémateux, au point d'avoir trois ou quatre fois le volume du membre supérieur gauche. C'est la première malade à qui j'ai appliqué le traitement dont il est question ; elle avait eu 8 jours avant les piqûres de chlorhydrate de quinine, une injection intra-fessière de 0,06 cc. de calomel dissous dans l'huile de vaseline, et concurremment pendant toute une semaine, des injections sous-cutanées de bromhydrate de quinine, à la dose de 0,15 cc. par jour.

La régression de la masse axillaire a commencé comme celle d'une grosse rate dès la fin de la première semaine où les injections de chlorhydrate ont été employées. L'œdème du membre supérieur a diminué depuis chaque jour, inscrivait à l'extérieur, étalant aux regards pour ainsi dire, les progrès de la rétrocession des amas cancéreux profonds qui enserraient les vaisseaux et gênaient la circulation en retour. Au bout de vingt jours de traitement, l'œdème est nul, le creux sus-claviculaire présente trois petits ganglions, mobiles dans l'aisselle, à la place du bloc, en trouve trois foyers ganglionnaires, un sous la clavicule, un à la base vers les côtes, un autre en dehors, vers le bras, tous trois mobiles et déplaçables. La tumeur récidivée de la cicatrice a diminué du quart environ. Le membre a récupéré ses mouvements.

C'est un résultat que tous les procédés connus ou particuliers que j'ai employés dans ce but, depuis 4 ans, ne m'ont jamais donné. Il ne ressemble en rien aux rétrocessions ganglionnaires par les sérums ou les sérosités que j'ai maintes fois utilisés. Une vingtaine d'injections de chlorhydrate de quinine, soit environ 16 grammes de ce sel, ont donc transformé un cancer inopérable et pour lequel l'amputation inter-scapulo-thoracique eût été insuffisante, au point d'en faire une tumeur opérable.

Pour reposer les malades des injections sous-cutanées, j'ai administré le sulfate de quinine par la bouche ; ce sel m'a paru moins actif ; d'autre part, j'ai aussi employé les

solutions quiniques en pansements pour les altérations néoplasiques. »

Quelques mois plus tard M. *Jaboulay* présentait à la *Société nationale de médecine de Lyon* (11 février 1901) deux autres malades :

« M. *Jaboulay* présente 2 malades atteintes de cancer du sein récidivé. dont l'un en cuirasse, et accompagné d'œdème du membre supérieur gauche. Ces 2 malades ont été améliorées par la quinine prise à l'intérieur à la dose de 1 gr. par jour. L'œdème du membre a diminué avec les douleurs et les mouvements sont devenus possibles. L'une de ces malades, qui présentait une ulcération vers la base de l'aisselle a été pansée par la pommade à la quinine (1/10) ; l'autre atteinte de cancer en cuirasse, l'a été seulement avec la vaseline. Plusieurs grains néoplasiques ont véritablement fondu. L'ulcération cancéreuse qui présentait une odeur insupportable s'est transformée en une plaie ordinaire et la quinine a été ici un antiseptique puissant, un agent désodorisant de 1^{er} ordre ; dans les 2 cas les ganglions axillaires ont diminué de volume et permis ainsi à l'œdème du membre supérieur correspondant de rétrocéder.

L'observation suivante très détaillée, très intéressante et très concluante, est due à M. *Launois*. Elle a été lue à la Société de chirurgie et publiée par les *Bulletins et mémoires de la Société de chirurgie de Paris*, 20 février 1901.

La lecture des *Bulletins* de votre Société m'a appris qu'une partie de votre dernière séance a été consacrée à la médication du cancer par les injections sous-cutanées de substances diverses. Poursuivant des recherches de ce genre dans mon service de l'hôpital Tenon depuis quelques mois, et ayant eu en particulier l'occasion de mettre en pratique la méthode des injections sous-cutanées de quinine proposée par *Jaboulay*, de Lyon,

je n'ai pas craint de franchir ce seuil un autre jour que le vendredi. Permettez-moi, tout d'abord, de vous remercier de l'excellent accueil que vous voulez bien me faire et laissez-moi vous présenter la malade qui fait l'objet de ma communication et vous résumer son observation.

Le 19 novembre 1900 m'est adressée, par mon ami le docteur Thoumas, une femme de cinquante ans, qui est incapable de se mouvoir et se plaint de vives douleurs dans le dos et dans les membres inférieurs.

Au moment de l'examen, mon attention est tout d'abord attirée sur la mamelle gauche qui, ulcérée et déformée, est immobilisée par ses parties profondes contre la paroi thoracique. Au niveau de la portion la plus saillante du sein existe une ulcération allongée dont le centre atteint les dimensions d'une pièce de cinq francs. Ses bords irréguliers et déchiquetés se continuent, en s'amincissant, avec le fond, qui est bourgeonnant, grisâtre, et recouvert par un liquide sanieux, ayant une odeur désagréable. Au centre, on perçoit une saillie polylobée, formée par les débris du mamelon. Du pourtour de l'ulcération partent une série de sillons disposés radiairement et s'étendant jusqu'à la circonférence de la mamelle.

En explorant le revêtement cutané de la glande, on trouve en haut et en dedans, à un travers de doigt du bord de l'ulcération, un épaississement nodulaire de la peau, atteignant le volume d'un haricot. Il en existe un second plus en dedans, à 3 centimètres au-dessus du précédent, mesurant les mêmes dimensions que lui et enfin un troisième, moins volumineux, enfoui dans les plis cutanés qui avoisinent la perte de substance. Ces nodules très durs siègent dans l'épaisseur même du derme ; on peut en effet les déplacer facilement en les pinçant entre les doigts. Les deux premiers font une saillie assez marquée et présentent une coloration rose jaunâtre.

La peau, au niveau de la mamelle, a en grande partie perdu sa mobilité.

La glande forme une masse dure, bosselée, dans laquelle on

ne peut différencier les unes des autres les parties constituant (lobules glandulaires, tissu conjonctif).

L'exploration de l'aisselle permet de constater la présence de 3 ganglions, du volume d'une noisette, remarquables par leur dureté, ils glissent sous le doigt et font partie du groupe rétro-pectoral profond. De petits ganglions, également consistants et durs, mais beaucoup moins volumineux, existent dans les creux axillaire et sus-claviculaire.

L'affection a débuté 3 ans auparavant sous forme d'une petite « bille » située en haut et en dedans du mamelon ; l'ulcération remonte au mois de juillet 1900. Le sein malade a été le siège de nombreuses infections au cours de la lactation ; la malade a eu six enfants dont l'un est mort quelques jours après sa naissance ; bonne mère, elle a nourri les cinq autres. Chaque allaitement a été prolongé pendant seize à dix-huit mois et s'est accompagné de crevasses et d'abcès dont on retrouve les cicatrices.

Au mois d'avril dernier, apparaissent des douleurs dans la région dorso-lombaire ; elles persistent depuis, revenant par accès, sous forme de crises fulgurantes et s'étendant dans l'abdomen et dans les membres inférieurs. L'endolorissement se généralise et devient tel que la malade n'a pu quitter son lit depuis le mois de septembre. La cachexie est assez marquée ; le facies a une coloration jaunâtre ; l'appétit et le sommeil ont complètement disparu, il existe cependant encore un certain embonpoint.

La constipation est opiniâtre ; on n'observe pas de troubles vésicaux et l'urine est normale. L'impotence musculaire est absolue ; le talon ne peut être détaché du plan du lit ; les moindres mouvements déterminent des douleurs intolérables. Les réflexes du genou sont abolis ; la sensibilité est intacte. Malgré l'absence de douleur provoquée par la percussion le long des épiphyses épineuses, malgré l'absence de manifestations viscérales, on admet la possibilité d'une généralisation de la tumeur aux corps vertébraux et, sinon la compression de la moelle,

tout au moins un certain degré d'irritation des racines spinales.

En raison même des caractères que présentait la tumeur, de l'existence de nodules cutanés et d'une polyadénite de voisinage, en raison aussi du mauvais état général de la malade, toute intervention curative nous paraissait impossible et, cette fois encore, notre médication devait être purement palliative et avait pour but de calmer les douleurs. On eut recours à l'usage de la morphine.

Déplorant devant mon excellent collègue Clément Petit l'impuissance des moyens que le médecin peut mettre en œuvre dans les cas analogues à celui que je vous rapporte, il me rappela les tentatives de Jaboulay, qui, supposant que certaines formes de cancer sont peut-être parasitaires, a proposé de leur appliquer le traitement qui, chaque jour, donne de si bons résultats dans une autre affection, le paludisme, dont les belles recherches de Laveran sur l'*oscillaria malaricæ* nous ont appris la nature parasitaire. Tout en reconnaissant ce qu'avaient d'hypothétique, les idées de notre collègue de Lyon, je ne craignis pas de soumettre ma malade aux injections sous-cutanées d'un sel soluble de quinine.

Les injections furent commencées dès le 20 novembre ; elles furent faites, soit à la fesse, soit à la face externe de la cuisse, par mon externe Magitot, dont les notes m'ont servi à rédiger cette observation. Elles furent d'abord quotidiennes et composées de 50, puis de 25 centigrammes de chlorhydro-sulfate de quinine en solution.

Au bout de cinq jours, survinrent quelques phénomènes d'intolérance (étourdissements, bourdonnements d'oreille, palpitations) qui nous déterminèrent à n'avoir recours à la médication que tous les deux jours.

Au bout d'un mois, c'est-à-dire vers le 15 décembre, l'accoutumance à la quinine s'est faite, les crises douloureuses sont moins intenses et moins fréquentes. La malade a déjà retrouvé le sommeil et un peu d'appétit ; elle nous fait remarquer que son ulcération est moins suintante et qu'elle a cessé de s'agrandir et de se creuser.

Les forces reviennent progressivement. A la fin de décembre les nodules de carcinose cutanée ont pâli et sont en voie de régression; les ganglions axillaires et sus-claviculaires ont diminué de volume dans des proportions telles qu'ils atteignent à peine le volume d'un pois.

A partir du 12 janvier, les injections sont pratiquées tous les jours; on injecte un centimètre cube de la solution suivante :

Chlorhydrate neutre de quinine.	1 gramme
Eau distillée.....	4 —

Chaque centimètre cube représente 0 gr. 25 de sel de quinine. On peut se servir de bibromhydrate, de bichlorhydrate, de chlorhydro-sulfate dans les mêmes proportions.

L'ulcération, qui, nettoyée de temps en temps avec de l'eau bouillie, n'a été recouverte que d'un morceau de coton hydrophile sec, s'est rétrécie des trois quarts; elle s'est recouverte d'une croûte épidermique au centre de laquelle on aperçoit quelques débris du mamelon. La sécrétion s'est tarie depuis assez longtemps déjà.

Ces modifications locales se sont accompagnées d'un changement radical dans l'état général. La malade mange avec appétit, ses fonctions se sont régularisées, elle a retrouvé la gaieté et le sommeil. Ses forces sont en grande partie revenues et elle peut rester levée pendant plusieurs heures. L'examen du sang pratiqué par mon interne, M. Paris, le 1^{er} février, montre que le taux des globules rouges est normal et qu'il y a une très légère hyper-leucocytose.

On a pratiqué cinquante-quatre injections depuis le commencement du traitement; leur usage a été suspendu depuis le 10 février, époque à laquelle la malade a reçu, par la voie hypodermique, 16 grammes de sel soluble de quinine. Depuis la cessation du traitement, encore récente, il est vrai, l'amélioration se continue, ainsi que vous pouvez vous en rendre compte.

Vous pourrez m'objecter que chez cette malade l'existence d'une vaste ulcération constituait une porte largement ouverte aux infections secondaires, capables de retentir sur l'état local et surtout sur l'état général. Vous serez peut-être aussi tentés de supposer que la quinine a agi en raison de ses propriétés toniques et antiseptiques ; si je crois aux premières, je regarde les secondes comme bien hypothétiques. En constatant la diminution des nodules de carcinose cutanée, la disparition des adénites de voisinage, la cicatrisation presque complète de la perte de substance du derme, n'est-on pas tenté d'admettre que la médication a exercé une action tout à fait élective sur la marche du processus local ? On pourra me faire remarquer aussi que dans cette forme de tumeur l'évolution, souvent très lente, s'accompagne normalement de l'atrophie des parties atteintes. Je répondrai que dans le squirrhe atrophique, il est fréquent d'observer une diminution progressive de volume, mais que les ulcérations persistent, qu'il s'en développe le plus souvent de nouvelles au niveau des noyaux secondaires et que l'adénopathie de voisinage, au lieu de régresser, va toujours en augmentant progressivement de volume.

En vous communiquant ce fait, je n'ai pas eu l'intention d'exposer dans ses détails la théorie parasitaire du cancer, mais seulement de vous rappeler que, contrairement à l'opinion de Sanfelice et Roncali, qui croient à l'existence de parasites végétaux (schizomycètes), on peut supposer, avec Metchnikoff et Sondakewitsch, qu'il s'agit plutôt de parasites animaux (protozoaires) pour lesquels la quinine est un poison. J'ai voulu vous montrer surtout qu'à côté des sérums et des liquides anti-cancéreux, de composition plus ou moins complexe, nous pouvons dans certains cas de tumeurs malignes surtout inopérables ou récidivantes, recourir à un médicament dont nous connaissons depuis longtemps la composition chimique et le mode d'emploi et qui, administré par la bouche ou par la voie hypodermique, peut rendre, comme l'a montré Jaboulay et comme j'ai essayé de vous le prouver moi-même, les plus précieux services. »

Le 30 juillet *M. Jaboulay* présente à la *Société de médecine de Lyon* trois autres malades :

Un homme de 45 ans opéré neuf fois en cinq ans d'un myxosarcome de la région trochantérienne droite. Quand il arrive chez *M. Jaboulay*, cet homme est porteur d'une tumeur extrêmement étendue et inopérable. L'administration quotidienne de deux grammes de quinine réduit en peu de temps cette tumeur à tel point qu'à ce moment elle est parfaitement opérable; de plus l'œdème de la cuisse et les douleurs, la gêne qu'avait ce malade ont disparu. Précédemment le malade avait été traité par des injections sous-cutanées de cacodylate de soude qui étaient demeurées sans effet.

Deux femmes âgées l'une de 65 ans, l'autre de 50 ans, ont un cancer du sein très étendu. Un pansement à la quinine et la quinine à l'intérieur les améliorent rapidement. « Il reste deux petites ulcérations qui ne saignent plus comme elles saignaient avant ce traitement, qui n'ont plus d'odeur et qui vont se rétrécissant et s'épidermisant tous les jours. La rétrocession est, pour la première malade, de plus des deux tiers, et, pour la seconde, de la moitié. »

Le 15 février *M. Vincent* présente à la *Société de chirurgie de Lyon* :

Une femme âgée de 50 ans ayant une tumeur volumineuse à la région claviculaire droite. Sans adhérence avec la peau, elle en a au contraire avec les plans profonds et avec la clavicule. Elle a le volume d'une orange. En février dernier elle n'était pas plus grosse qu'une noix; depuis 5 mois cette malade avait des métrorrhagies.

L'examen local fit découvrir un cancer de l'utérus, immédiatement on fit un curettage suivi d'une cautérisation au thermo-cautère.

En même temps, *M. Vincent* institue le traitement quinique et les résultats en ont été très heureux puisque la malade lui

doit la conservation d'un assez bon état général et le peu d'extension du néoplasme utérin.

Mais la tumeur claviculaire n'a pas cessé d'évoluer.

M. Vincent insiste sur deux faits :

« 1° La rareté des généralisations à distance du genre de celle présentée par sa malade. Il n'en a jamais vu de semblable.

« 2° Le bon résultat du traitement quinique chez toutes les malades atteintes de cancers utérins ou ovariens auxquelles il a appliqué ce traitement. Aucune n'a guéri, mais chez toutes l'existence a été prolongée. Il en est de même dans les tumeurs ganglionnaires du cou que l'on voit devenir dures et s'atrophier sous l'influence de la quinine.

« L'intoxication se fait quand même, mais elle est moins tragique et plus silencieuse. »

Voici enfin une treizième et dernière observation inédite que M. Le Gendre a eu l'amabilité de nous donner. Elle a été prise par M. Barrier, externe de service. Il s'agit encore d'un néoplasme de l'utérus.

Eugénie Peri..., âgée de 36 ans, femme de ménage.

Ant. hérédit. : Mère morte asthmatique, père mort hydro-pique.

Ant. pers. : A 17 ans elle fut soignée pour de l'anémie. Elle a eu deux enfants qui sont assez bien portants. Sa dernière grossesse qui eut lieu il y a 6 ans fut compliquée d'albuminurie.

Au mois de septembre passé, elle subit une opération dont on ne connaît pas exactement la nature ; probablement une ablation partielle de l'utérus. A ce moment, la malade présentait d'abondantes pertes sanguinolentes et fétides. Malgré cela les règles revenaient à peu près régulièrement. L'appétit était en bon état et les douleurs nulles.

Pendant les deux mois qui suivirent sa sortie de l'hôpital, elle se trouva améliorée, presque guérie en apparence, elle avait

engraissé et les pertes avaient presque complètement disparu ; il ne restait que quelques pertes blanches.

Mais peu à peu l'abondance des pertes est revenue ; il y a 3 mois, des douleurs ont apparu dans le bas-ventre, s'irradiant vers l'anus, les flancs et les lombes. Ces douleurs sont plus violentes le soir que dans le reste de la journée. Leur violence a nécessité des piqûres de morphine.

L'anorexie est complète et surtout marquée pour la viande ; la polydipsie est assez grande pour obliger la malade à se lever plusieurs fois la nuit pour boire : l'amaigrissement est très notable.

La miction est difficile — elle cause des crises douloureuses très aiguës pendant lesquelles le jet d'urine est brusquement interrompu. Cette douleur est exagérée encore pendant les selles qui nécessitent l'emploi quotidien de lavements. A l'examen local on trouve une masse lobulée qui fait saillie dans le vagin. Elle est friable et saigne facilement.

C'est dans cet état que la malade entre dans le service de M. Le Gendre, le 5 mars 1901.

Le 12 mars, on commence les piqûres de quinine. Jusqu'au 19, on n'injecte que 0,10 centigr., du 20 au 28 chaque piqûre contient 0,25 centigr.

La malade se repose du 28 mars au 4 avril. Le 4, on lui injecte 0,30 centigr. de quinine. Le 5, 0,40 centigr., le 6, 0,45 centigr. Mais la malade présentant alors des maux de tête, des vertiges, des bourdonnements d'oreille et des nausées, on cesse la quinine jusqu'au 11 avril.

Ce jour-là, injection de 0,40 centigr. Mais bientôt après l'apparition de nausées et de maux d'estomac fait encore interrompre les piqûres jusqu'au 15. Successivement jusqu'au 9 juin on fait à la malade une série de piqûres, coupées à peine de 2 ou 3 jours de repos, de 0,40 et jusqu'à 0,60 centigr. de quinine. Elles sont très bien supportées, mais le 9 juin une légère escharre étant survenue, on met la malade au repos.

Chez cette malade, nous dit M. Le Gendre, la quinine n'a pas donné les excellents résultats qu'elle a donnés dans beaucoup d'autres cas; si les hémorragies et les douleurs n'ont que très médiocrement diminué, il est incontestable cependant que l'état général s'est amélioré et surtout maintenu relativement bon.

Ce sont là, sûrement, des résultats inférieurs à ceux que MM. Jaboulay et Launois ont obtenu chez leurs malades. Chez trois des nôtres l'amélioration a été aussi beaucoup plus accentuée, mais nous mettons cette malade de M. Le Gendre en parallèle avec celle dont il est question dans notre observation III. Il s'agit ici d'une femme relativement jeune puisqu'elle n'a que 36 ans, ce qui est une condition favorable à la plus grande malignité du néoplasme et par conséquent à l'insuccès relatif du traitement quinquique. Ce cas ne démontre que plus clairement l'influence heureuse qu'a la quinine sur l'état général.

Voici 13 observations publiées de côtés différents et aboutissant toutes aux mêmes conclusions; des observations de M. Jaboulay, cinq concernent le sein et une, un sarcome de la région trochantérienne.

Celle de M. Launois est un cancer du sein.

Celles de MM. Vincent et Le Gendre sont des cancers de l'utérus ainsi que les quatre qui nous sont personnelles.

Il serait du plus grand intérêt de savoir de quelle forme de cancer il s'agit dans ces douze cas. Malheureusement dans les huit observations que nous avons rele-

vées, nous n'avons vu nulle part que l'analyse histologique ait été faite. Pour nos malades cet examen n'a pas été fait. Ces recherches nous apprendraient peut-être que la quinine agit mieux sur certaines formes que sur d'autres et nous diraient quels sont les cas où l'on doit user de la quinine en ayant la certitude d'un succès relatif et ceux où l'abstention de ce traitement serait préférable.

Cependant ces treize observations n'ayant pas été choisies et toutes ayant une conclusion favorable au traitement, il est peu probable que tous ces malades qui ont été améliorés fussent possesseurs de tumeurs de même nature histologique.

On serait tenté de penser que la quinine agit sur toutes les formes de néoplasmes. Mais c'est là une hypothèse beaucoup trop vague pour quelle diminue l'utilité des recherches que nous indiquons.

Dans une des séances de la Société de médecine de Lyon, M. Jaboulay interrogé incidemment sur ce point par un de ses collègues, lui dit qu'il était incapable de répondre à sa question.

CHAPITRE IV

Comment agit la quinine ?

Pour bien comprendre cette action médicamenteuse il est indispensable d'étudier les trois facteurs suivants :

1° Propriétés de la quinine.

2° Propriétés des leucocytes.

3° Action de la première sur les seconds.

La quinine a un pouvoir antiseptique puissant sur les organismes inférieurs, « non seulement, disent Nothnagel et Rossbach, sur ceux qui provoquent la putréfaction et la fermentation, mais encore sur les infusoires. Elle a sur eux des effets toxiques beaucoup plus intenses que sur les animaux supérieurs; elle fait mourir les microorganismes au milieu de phénomènes tout à fait semblables à ceux qui se produisent par suite de l'insuffisance ou du manque complet d'oxygène ».

Binz lui attribue des effets antiputrides analogues à ceux du phénol.

Buckheim prétend qu'elle empêche les processus de fermentation.

Enfin, pour bien montrer quelle est la valeur antiseptique de la quinine, il suffit de rappeler que pour Binz c'est un antiseptique qui, dans les grandes opérations, offrirait plus de sécurité que le sublimé.

Cette action de la quinine, la plus importante à notre point de vue, n'est pas la seule. Elle joue un grand rôle sur la nutrition en ralentissant considérablement les combustions organiques. L'excrétion de l'urée, des chlorures et de l'acide phosphorique est notablement diminuée.

A faible dose la quinine accélère le cœur, élève la pression sanguine et produit de la vaso-constriction dans les vaisseaux. A forte dose elle ralentit le cœur, en abaissant la pression sanguine, abaissement dû à la dilatation vasculaire.

Retenons cette action de la quinine sur la circulation, elle a provoqué une théorie dont nous parlerons dans un instant.

Certains expérimentateurs, Binz, Scharrenbroich, Zahn et Keller entr'autres ont prétendu que sous l'influence de la quinine les leucocytes diminuaient de nombre, perdaient en grande partie leurs mouvements amiboïdes et que, consécutivement, le phénomène de Cohnheim était suspendu. Mais Hayem n'a rien observé de tout cela.

Disons enfin que la quinine est nettement antithermique surtout dans certaines formes de fièvre.

En résumé la quinine est antiseptique, ralentit les combustions organiques, est vaso-constrictive, et antithermique.

Voyons maintenant quelles sont les propriétés des leucocytes.

La phagocytose est le rôle le plus important des leucocytes, qu'ils soient, en apparence du moins, mono ou polynucléaires. Par phagocytose il faut entendre, suivant Metchnikoff, la propriété qu'ont certaines cellules notamment les leucocytes de détruire les microbes, par un processus de digestion, en englobant ces éléments figurés.

C'est là la phagocytose proprement dite, mais les leucocytes peuvent encore tuer les microbes en sécrétant des substances toxiques.

La digestion intra-cellulaire, comme tout phénomène de même ordre, s'effectue à l'aide de ferments au premier rang desquels il faut ranger les cytases ou alexines. Ces ferments ne quittent les phagocytes pour se répandre dans le plasma que s'il y a phagolyse c'est-à-dire altération des phagocytes. La fonction digestive des ferments ou cytases est favorisée par la phagocytase ou substance sensibilisatrice produite elle aussi par les phagocytes et qui est réfractaire à l'action de températures assez élevées.

C'est à l'aide de ces ferments que la lutte entre les phagocytes et les microbes peut se produire, mais faut-il encore que les éléments défenseurs de l'organisme puissent se rendre sur le champ de bataille. Il existe en effet certaines substances sécrétées par des microbes qui ont la propriété de repousser les leucocytes, de les empêcher de venir combattre. C'est ce qu'on appelle la chimiotaxie négative. D'autres substances au contraire les attirent : c'est la

chimiotaxie positive. Ces deux phénomènes sont facilement démontrés en expérimentant avec l'amibe, unique cellule comme un de nos globules blancs et douée comme lui de mouvements spéciaux dits amiboïdes.

Voilà en quelques mots comment se fait la phagocytose, l'arme la plus puissante dont dispose l'organisme pour se défendre contre les attaques des microorganismes.

Et maintenant que nous connaissons l'action de la quinine sur les leucocytes et sur nos tissus, et le mode de défense de ceux-ci, nous est-il possible de conclure comment agit la quinine sur le cancer ?

On ne peut rien affirmer.

M. Jaboulay pense que la quinine agit par son action antiseptique. Nous avons dit dès le début de notre travail que c'était en assimilant le parasite du cancer à celui de la malaria que M. Jaboulay avait été tenté d'opposer au premier le poison qui tue le second.

A propos du traitement, voici ce que nous lisons dans le compte rendu de la Société nationale de médecine de Lyon (11 février 1901) :

Il ne faudrait pas croire que les pansements et le nettoyage des ulcérations néoplasiques aient été la cause de cette régression ganglionnaire, car le même phénomène se produit chez les malades qui ont une récurrence axillaire sans plaie. D'ailleurs la quinine agit avec élection sur le tissu lymphatique, et les ganglions d'une lymphadénie généralisée ont diminué avec rapidité chez un homme dont les photographies au début et après un mois de traitement par les injections quiniques sont présentées. Les mêmes injections ont fait rétrocéder une rate volumineuse dans un cas de splénomégalie.

La quinine agit peu sur les tumeurs primitives à moins qu'elles ne soient ulcérées et que le médicament ne soit employé comme topique ; elle agit mieux sur les cancers utérins et certaines tumeurs de la parotide.

La quinine doit être donnée par la bouche en cachets à la dose de 1 gramme par jour. Ordinairement on la suspend deux jours par semaine pour la remplacer par la liqueur de Fowler. Mais quelques malades peuvent en prendre indéfiniment sans en être incommodés et sans maigrir. A ce sujet la tolérance est des plus variables. Quand la quinine n'est pas supportée par le tube digestif, elle doit être injectée sous la peau. La voie vaginale ne peut être longtemps utilisée pour son administration. Quant au rectum il ne tolère pas les solutions de quinine et les expulse rapidement.

Le résultat du traitement quinique dans le cancer est de calmer les douleurs, de diminuer la néoplasie, surtout la néoplasie secondaire, la récidue. Cette diminution est rapide au début du traitement, puis elle s'arrête. La quinine fait enfin l'antiseptie des ulcérations cancéreuses.

Comme inconvénients de ce traitement, M. Jaboulay a vu une fois un délire violent qui a duré 6 heures, chez l'homme atteint de splénomégalie, une fois une éruption rouge après l'administration par la voie rectale : plusieurs fois des bourdonnements d'oreille, de la gastralgie et deux fois la fièvre quinique : dans ces deux derniers cas on avait pratiqué des injections sous cutanées. Il s'agissait de malades atteints, l'un de splénomégalie, l'autre d'un cancer de l'arrière-cavité des fosses nasales avec de gros ganglions carotidiens ; dans les deux cas la rétrocession des tumeurs a été remarquablement rapide.

M. Vincent est heureux de se trouver entièrement d'accord avec M. Jaboulay. Il a observé comme lui, que la quinine agit spécialement sur les ganglions lymphatiques. Il approuve l'abandon des injections sous cutanées. La voie buccale est plus pratique et parfaitement suffisante pour obtenir les effets du traitement.

Horand fait observer que certains malades ne supportent pas la quinine prise par la bouche ; que d'autre part les résultats de ce traitement sont inconstants. Chez un lymphadénique, il a obtenu une amélioration ; dans un cas de cancer en cuirasse, l'insuccès a été complet.

M. *Lepine* demande à M. *Jaboulay* s'il se sert du cacodylate de quinine et à quelle dose ce médicament peut être employé. Il lui demande aussi quelques renseignements sur la fièvre quinique.

M. *Jaboulay* n'a employé le cacodylate de quinine qu'à l'intérieur et a constaté qu'il était caustique ; dans les 2 cas de fièvre quinique qu'il a observés la température est montée à 39,5.

Les injections sous-cutanées de quinine déterminent souvent des abcès. Il lui a semblé que lorsque ces collections s'ouvraient, et surtout étaient ouvertes, une poussée se produisait sur les néoplasmes et que le bénéfice thérapeutique était vite perdu. Il se produit une action qui n'est pas sans analogie avec ce qui s'observe pour les abcès de fixation. M. *Fochier*, en effet recommande de ne jamais ouvrir ces abcès artificiels.

M. *Mollard* cite un cas qui vient à l'appui de l'opinion émise par M. *Jaboulay*. Il avait vu se produire une grande amélioration chez un lymphadénique sous l'influence du cacodylate de soude en injections sous-cutanées et de la quinine à l'intérieur. Il fit ultérieurement pratiquer des injections sous-cutanées de quinine. Celles-ci déterminèrent des eschares et des abcès, et presque immédiatement, les ganglions qui avaient diminué de moitié, reprirent leur volume initial. »

M. *Vincent* croit « que l'action atrophiante de la quinine est due à l'excitation des éléments musculaires lisses des petits vaisseaux. Il en résulte une anémie relative dans la tumeur et dans les régions avoisinantes. La tumeur est ainsi comme affamée. » Ce mécanisme nous

rappelle la ligature d'artères que certains chirurgiens ont proposé pour lutter contre les tumeurs en les « affamant ».

On a proposé de lier l'utérine dans certains cas de cancer utérin.

M. Lépine est d'avis que l'on peut faire plusieurs hypothèses. On peut tout d'abord supposer que la quinine agit sur l'élément parasitaire lui-même, et qu'elle agit aussi sur le protoplasma, car pour lui le cancer ne peut naître et prospérer que quand les suc plasmatiques sont abondants ; il ne se développe jamais chez les tuberculeux cachectiques ; on ne trouve pas un cancer sur un million de tuberculeux à ce degré. La quinine agirait en diminuant la quantité des suc plasmatiques.

Notre maître M. Bourey, pense que la quinine agit en neutralisant les poisons sécrétés par les cellules mortes bien nombreuses dans le cancer.

Cette action antiseptique est incontestable et nous l'admettons pleinement. Mais elle n'est évidemment pas limitée à ces poisons cellulaires et avec MM. Jaboulay et Lépine il est rationnel d'admettre qu'elle s'attaque directement au parasite du cancer, au sporozoaire que nous avons admis pour les raisons que nous avons données à la pathogénie. Le parasite n'est sans doute pas tué mais il est affaibli et sa virulence en est atténuée.

Cette action antiseptique n'est pas la seule, croyons-nous. Il est certain que les parasites du cancer et les colonies microbiennes qui si souvent viennent se greffer sur une surface cancéreuse, sécrètent des produits solu-

bles qui exercent sur les leucocytes une chimiotaxie négative ou positive suivant leur qualité.

Eh bien, n'est-il pas rationnel de penser que la quinine peut jouer par elle-même un rôle chimiotaxique positif, favoriser ainsi la diapédèse, augmenter la phagocytose et provoquer la destruction d'un plus grand nombre des éléments nuisibles à l'organisme ?

N'est-il pas rationnel d'admettre encore que par son action puissamment antiseptique la quinine détruit la chimiotaxie négative exercée par certaines toxines parasitaires et microbiennes ?

Pour nous la quinine agit donc en neutralisant les poisons spécifiques du cancer, les poisons microbiens et les poisons cellulaires. Elle agit encore en favorisant directement la défense de l'organisme.

C'est ainsi que dans le traitement quinique du cancer l'état général surtout, préalablement empoisonné par toutes sortes de toxines, s'améliore assez rapidement.

La teinte jaune paille de la peau disparaît, l'appétit revient, les malades augmentent de poids, la fièvre diminue et disparaît même ce qui peut être considéré comme le critérium de la diminution de l'empoisonnement général. Incontestablement l'état général s'améliore de façon notable et rapide.

Mais l'état local ? S'améliore-t-il sensiblement lui aussi ? Marche-t-il de pair avec l'état général ?

Nos observations nous obligent hélas ! à répondre négativement. A coup sûr l'état local ne subit par les transformations de l'état général ; cependant il serait faux de dire que son évolution n'est pas retardée et

même qu'il n'est pas dès le début légèrement amélioré. Les hémorrhagies diminuent d'intensité, les surfaces deviennent moins sanieuses, l'écoulement devient bien moins fétide, les ganglions subissent le contre-coup de l'antisepsie quinique et diminuent de volume, mais on n'obtient pas de régression franche. Dans les premiers temps le processus cancéreux stupéfié pour ainsi dire par l'action de la quinine, après avoir perdu de son acuité, reprend en avant sa marche plus lente mais aussi inexorable. Plus lente, c'est certain, car, à voir l'allure qu'avait le néoplasme avant le traitement, on est surpris de le voir aussitôt modérer son évolution. Mais ralentir le processus ne serait que prolonger le supplice du malade si, en même temps que l'état général s'améliore très sensiblement, les douleurs ne diminuaient pas jusqu'à disparaître parfois complètement.

En résumé nous devons considérer aujourd'hui la quinine comme notre meilleure arme médicale contre le cancer. A tous les traitements proposés jusqu'à ce jour : injections d'alcool, chelidonium, arsenic, opothérapie, sérothérapie, nous opposons le précepte :

Primum non nocere.

La quinine au contraire a non seulement l'avantage d'améliorer certainement le malade, mais aussi celui non moins grand de donner la certitude qu'elle ne nuira pas au malade. On peut donc hardiment dire que la quinine constitue notre meilleur traitement médical du cancer.

CONCLUSIONS

Des faits publiés nous sommes en droit de conclure que la quinine employée contre le cancer, souvent :

1° Améliore l'état général ;

2° Diminue sensiblement les douleurs ;

3° Améliore les ulcérations ;

4° Retarde de beaucoup l'évolution de la maladie et que ce mode de traitement facile à appliquer et sans aucun danger doit être utilisé de parti-pris contre tout cancer inopérable.

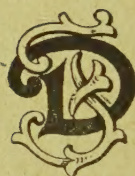
Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE,
LANDOUZY

Vu : LE DOYEN,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

- PILLIET. — Sur la théorie clinique de la cachexie cancéreuse. *Progrès médical*, 1888.
- VIRCHOW. — *Pathologie des tumeurs*, 1867, p. 22.
- BOUCHARD. — *Traité de pathologie générale*, t. III.
- BROCA. — *Traité des tumeurs*.
- BOSC. — Le cancer.
- BERETTA. — De la sérothérapie dans les néoplasmes. *Thèse*, Paris, 1896.
- SPONK. — Tumeurs malignes et maladies infectieuses. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 680.
- *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900, p. 374.
- GOMBAULT. — *Traité de médecine de Brouardel*, t. III.
- QUENU. — *Traité de chirurgie*, t. I.
- MARIE. — Recherches sur la question du cancer. *Thèse*, Paris, 1895.
- METCHNIKOFF. — Note dans le tome I du *Traité de chirurgie*.
- DARIER. — *Bulletin de la Société de biologie*, 1889, pp. 234 et 293.
- BARD. — *Archives de physiologie*, 1886.
- METCHNIKOFF. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900.
- JABOULAY. — *Lyon médical*, 24 février 1901.
- BOINET. — *Bulletin de la Société de biologie*, 1895.
- HANOT. — *Archives générales de médecine*, 1892.
- ACHARD. — *Société médicale des Hôpitaux*, 1895.
- HÉRARD. — *Thèse*, Paris, 1896.
- JABOULAY. — *Lyon médical*, 3 juin 1900. Régression médicamenteuse des tumeurs malignes.
- *Lyon médical*, 2 septembre 1900. Tumeurs malignes améliorées par la quinine.
- *Province médicale*, juillet 1900. Note sur la quinine dans le cancer.
- *Société nationale de médecine*, Lyon, 11 février 1901. Traitement du cancer par la quinine.
- RAVET. — *Thèse*, Lyon, 1900. Traitement du cancer utérin par la quinine.
- LAUNOIS. — *Bulletin et mémoires de la Société de chirurgie de Paris*, 20 février 1901.
- ALEXANDRE. — *Thèse*, Paris. De la leucocytose dans les cancers, 1886-87.



BUZANÇAIS (INDRE). IMPRIMERIE F. DEVERDUN
